

RINGKASAN

Telah diteliti pemodelan farmakokinetik populasi gentamisin pada penderita dewasa usia 17-45 tahun dengan fungsi ginjal normal (kreatinin serum 0,7-1,5mg/dl). Penelitian ini dilakukan terhadap sekelompok penderita bedah fraktur maksilofasial yang mendapatkan gentamisin sebagai profilaksis di Laboratorium Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr Soetomo Surabaya. Setiap penderita mendapatkan gentamisin i.v. bolus dosis 80 mg dengan interval 12 jam. Pengambilan cuplikan darah dilakukan pada waktu optimal (*D-optimal time*) yaitu waktu $1,44 t_{1/2}$ (6-9jam setelah injeksi dosis I diberikan) dan 30 menit setelah injeksi dosis II (C_{maks}), untuk beberapa penderita dicoba juga pengambilan pada waktu 5 menit sebelum injeksi dosis II (C_{min}). Penentuan kadar gentamisin serum dilakukan dengan metode *fluorescence polarization immuno assay* (FPIA-TDx assay).

Analisis model farmakokinetik populasi dilakukan terhadap 2 kelompok cuplikan serum, yaitu kelompok a), menggunakan semua / 1-3 data kadar ($n=31$) dari 15 penderita dan kelompok b), menggunakan sepasang data kadar pada *D-optimal time* ($n=20$) dari 10 penderita untuk mengetahui pengaruh faktor pengambilan cuplikan terhadap karakteristik farmakokinetik populasi yang dihasilkan. Parameterisasi dilakukan untuk melihat variabilitas parameter farmakokinetik volume distribusi, klirens, eliminasi dan tingkat asosiasi dalam kaitannya dengan faktor individu. Masing-masing ada 4 parameterisasi yang analisis dengan metode NPEM. Pertama, tetapan eliminasi K_{el} dan volume distribusi *apparent* total (Vol). Kedua, tetapan eliminasi relatif terhadap klirens kreatinin (KS) dan volume distribusi relatif terhadap berat badan (VS). Ketiga, klirens obat total (Cl) dan volume distribusi

apparent total (Vol). Keempat, klirens relatif terhadap klirens kreatinin (CS) dan volume distribusi relatif terhadap berat badan (VS).

Semua parameterisasi menghasilkan suatu distribusi *nongaussian* / non normal, ditunjukkan oleh perbedaan harga *mean* dan *median* yang relatif besar, terdapat variabilitas interindividu yang ditunjukkan oleh harga koefisien variasi (KV) dari setiap parameterisasi, serta adanya dispersi dari distribusi parameter pada gambar fungsi densitas peluang bersama (*joint probability density function*) dan fungsi densitas peluang marginal (*marginal probability density function*). Pemilihan parameterisasi terbaik dilakukan berdasarkan harga *log-likelihood* yang paling positif dan koefisien variasi (KV) paling kecil yang didapat setiap kali melakukan parameterisasi. Parameterisasi b) menggunakan data kadar pada *D-optimal time* menghasilkan parameterisasi yang lebih baik dibandingkan analisis kelompok a). Parameterisasi terbaik pada penelitian ini ditunjukkan oleh parameterisasi tetapan eliminasi relatif terhadap klirens kreatinin (KS) dan volume distribusi relatif terhadap berat badan (VS) atau KS-VS.

Model farmakokinetik populasi yang dihasilkan pada penelitian ini selanjutnya disarankan untuk diuji terhadap individu yang sesuai populasi, sebagai *priori data* dalam pengaturan dosis individu secara *adaptive control* menggunakan metode MAP *Bayesian*.